



soboti <ilse.sobotta@basf-ag.de> am 26.03.2001 10:58:44

Bitte antworten an soboti <ilse.sobotta@basf-ag.de>
An: Zdw Patentschriftensammlung/ZD/BASF-AG/BASF@BASF-AG
Kopie: Ilse Sobotta/ZD/BASF-AG/BASF@BASF-AG
Thema: Patentbestellung

Bestellung von Patentschriften

Benutzername : soboti
Mailadresse : ilse.sobotta@basf-ag.de
Auftragsnummer: I0087301

Sobotta
BASF
ZDX/G
C 100
49068
21183

DE 02357503

- Exemplare: 1

Die gewünschte Lieferung erfolgt per: Post
Zusätzliche Notizen des Benutzers:
IDS 51497

1c903 U.S. PTO
09/873431
06/05/01

⑤

Int. Cl. 2:

A 61 K 31-365

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 23 57 503 A1

①

Offenlegungsschrift 23 57 503

②

Aktenzeichen:

P 23 57 503.3

③

Anmeldetag:

17. 11. 73

④

Offenlegungstag:

28. 5. 75

⑥

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von festen Carbocromen-Hydrochlorid
enthaltenden Präparaten

⑦

Anmelder:

Cassella Farbwerke Mainkur AG, 6000 Frankfurt

⑦2

Erfinder:

Voegele, Dieter; Schraven, Eckhard, Dr.; Resag, Klaus, Dr.;
Ostrowski, Jörg, Dr.; 6000 Frankfurt

DT 23 57 503 A1



CASSELLA FARBWERKE MAINKUR
AKTIENGESELLSCHAFT
6000 FRANKFURT (MAIN) - FECHENHEIM

2357503

Ref. 2983
14. November 1973
Dr. Eu/E

Verfahren zur Herstellung von festen Carbocromen-

Hydrochlorid enthaltenden Präparaten

Carbocromen-Hydrochlorid enthaltende feste Arzneipräparate werden entweder als Weichgelatine kapseln oder als Dragees hergestellt. Die Weichgelatine kapseln enthalten eine ölige Suspension des Wirkstoffs Carbocromen-Hydrochlorid und erweisen sich wie die Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Dragees bei Stabilitätsprüfungen bei erhöhter Temperatur als instabil. Diese Instabilität ist darauf zurückzuführen, daß der Wirkstoff mit der Zeit unter dem Einfluß von Feuchtigkeit und höherer Temperatur hydrolytisch zersetzt wird. Dies hatte zur Folge, daß z. B. bei der Verwendung der bisher bekannten Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Darreichungsformen in den Tropen besonders außergewöhnliche verpackungstechnische Vorkehrungen getroffen werden mußten, um eine Schädigung des Wirkstoffes durch Hydrolyse zu verhindern.

Nachteilig war ferner, daß auch zum Schutze des Bedienungs-personals der Verarbeitungsmaschinen ein erheblicher technischer Aufwand getrieben werden mußte, da das Carbocromen-Hydrochlorid bei äußerer Einwirkung hautreizende und zu

509822/0941

Allergien führende Eigenschaften besitzt. So sind z. B. bei der Herstellung der Dragees, die nach einem Alkohol-Feuchtgranulierungsverfahren gefertigt werden, besondere Staubschutz-, Explosionsschutz- und Umweltschutzmaßnahmen erforderlich.

Bei der Verabreichung der bisherigen peroralen Darreichungsformen des Carbochromen-Hydrochlorids erfolgte die Resorption des Wirkstoffes in den oberen und mittleren Dünndarmabschnitten.

Es bestand daher ein Bedürfnis nach einem Verfahren, nach dem Carbocromen-Hydrochlorid in einfacher Weise zu festen Präparaten verarbeitet werden kann, die auch bei Einwirkung von Feuchtigkeit und Wärme stabil bleiben und die für die Therapie optimale Eigenschaften besitzen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Präparaten. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Carbocromen-Hydrochlorid und

- 1-30 Gew.% Füllstoff
- 1-20 Gew.% Quell- und Sprengmittel
- 1-10 Gew.% Fließ- und Auflockerungsmittel
- 10-50 Gew.% Schmelzhilfsmittel

unter Mischen erwärmt werden, bis im Erweichungs- bzw. Schmelzbereich des Schmelzhilfsstoffes die Masse Granulate bildet.

Bevorzugt werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren 2-20 Gew.% Füllstoffe, 2-10 Gew.% Quell- und Sprengmittel, 2-8 Gew.% Fließ- und Auflockerungsmittel und/oder 15-30 Gew.% Schmelzhilfsmittel angewandt.

Die gebildeten Granulate werden gewünschtenfalls zerteilt und als Darreichungsform verabreicht oder zu peroralen festen Darreichungsformen, beispielsweise Kapseln, Tabletten oder Dragees, verarbeitet. Die Zerteilung erfolgt zweckmäßigerweise im noch plastisch verformbaren Zustand. Die Granulate können dabei noch warm sein, sich in der Abkühlung befinden oder bereits abgekühlt sein. Bei dieser Zerteilung werden die einzelnen Granulatteilchen selbst nicht zerkleinert, sondern größere Teilchen, die aus mehreren an den Berührungspunkten zusammenhaftenden Granulatteilchen bestehen, werden in die einzelnen Granulatteilchen zerteilt. Eine solche Zerteilung von miteinander agglomerierten oder aneinanderhaftenden Granulatteilchen kann z. B. auf rüttelnden oder oscillierenden Sieben erfolgen. Gewünschtenfalls kann sich dieser Zerteilung eine Klassierung anschließen oder mit der Zerteilung verbunden werden. Die Klassierung ist jedoch normalerweise nicht

erforderlich, weil bei der Zerteilung die einzelnen Granulate mit einheitlicher Größe anfallen.

Eine Zerteilung agglomerierter Granulate ist nicht erforderlich, wenn bei der Herstellung der Granulate darauf geachtet wird, daß sich die gebildeten Granulate nicht zu großen Teilchen agglomerieren. Dies kann beispielsweise durch eine rechtzeitige Beendigung des Mischvorganges und/oder der Wärmezufuhr erfolgen. Die hergestellten Granulate können direkt oder gegebenenfalls nach Zerteilung und Klassierung von Granulatagglomeraten als feste perorale Darreichungsformen des Carbocromen-Hydrochlorids verabreicht werden. Die Granulate können jedoch auch zu anderen festen Darreichungsformen, z. B. Kapseln, Tabletten oder Dragees verarbeitet werden. Hierbei ist es im allgemeinen zweckmäßig, den Granulaten noch 1-10 Gew.%, vorzugsweise 2-5 Gew.% Quell- und Sprengmittel und/oder 1-15 Gew.% vorzugsweise 2-10 Gew.% Fließ- und Auflockerungsmittel, bzw. Formtrenn- und Schmiermittel zuzumischen. Diese Mischung kann dann z. B. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten z. B. zu Einschicht-, Mehrschicht- oder Manteltabletten, oder zu Kernen für Filmtabletten oder Dragees verarbeitet werden.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es nicht erforderlich, daß das zur Granulierung kommende Gemisch aus Carbocromen-Hydrochlorid, Füllstoff, Quell- und Sprengmittel, Fließ- und Auflockerungsmittel sowie Schmelzhilfsmittel so hoch erwärmt wird, bis das Schmelzhilfsmittel oder gar die gesamte Mischung geschmolzen ist. Es ist ein Kennzeichen des erfindungsgemäßen Verfahrens, daß die Masse nur so weit unter Mischen erwärmt wird, bis das Schmelzhilfsmittel, das keinen engen Schmelzpunkt, sondern einen Erweichungs- bzw. Schmelzbereich besitzt, in diesen Erweichungs- bzw. Schmelzbereich kommt.

Das Schmelzhilfsmittel dient zur Ausbildung der Granulat-körner und zur Steuerung der hydrophilen-lipophilen Eigenschaften der fertigen Präparate. Die Schmelzhilfsmittel besitzen im allgemeinen Schmelz- bzw. Erweichungsbereiche zwischen 40°C und 100°C, vorzugsweise zwischen 55°C und 85°C. Geeignete Schmelzhilfsmittel sind z. B.: Hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl, hydriertes Kokosöl, hydriertes Erdnußöl; Ester, insbesondere Mono-, Di- und Triglyceride von Fettsäuren, wie z. B. Glycerinmonostearatpalmitat, Glycerintristearatpalmitat, selbstemulgierendes Glycerinmonodistearat, Glycerinmonoditristearatpalmitat, Ester von gereinigten Montanwachssäuren, z. B. Hoechst Wachs E; höhere Fett- oder Wachssäuren, z.B. Stearinsäure, Palmitinsäure, Behensäure, Miristinsäure, gereinigte Montanwachssäuren,

z. B. Hoechst Wachs S; höhere Fettalkohole, z. B. Lauryl-alkohol, 12-Hydroxystearylalkohol, Cetyl-, Stearyl-, Myristyl-, Myricyl-, Arachyl-, Carnaubyl-, Ceryl-alkohol; natürliche, halbsynthetische und synthetische Wachse, wie z. B. Bienenwachs, Carnaubawachs, Paraffinwachs, Vaseline-wachs, Ozokerit, Ceresin, Walrat, feste Polyäthylenglycole, Polyäthylen mit niedrigem Erweichungspunkt, z. B. Hoechst Wachs PA 250.

Als Schmelzhilfsstoffe werden vorzugsweise verwendet: gereinigte Montanwachssäureester, z. B. Hoechst Wachs E, gereinigte Montanwachssäuren, z. B. Hoechst Wachs S, Carnaubawachs, hydriertes Rizinusöl, Glycerinmonoditristearatpalmitat und Polyäthylenglycole mit mittleren Molekulargewichten von 4000 - 20.000.

Als Füllstoffe werden Stoffe verwendet, die zur Aufstockung des Gewichtes dienen und mit denen gegebenenfalls auch eine Beeinflussung des Lösungsverhaltens und der pH- und Ionisationsverhältnisse der fertigen Präparate erzielt werden kann. Geeignete Füllstoffe sind z. B.: Calciumhydrogenphosphat-dihydrat, tetr. Calciumphosphat, Calciumsulfat-dihydrat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Ammoniumchlorid, Zitronensäure, Weinsäure, Milchzucker, Rohrzucker, Mannit, Koalin, Diatomeenerde, Zellulose, mikrokristalline Zellulose. Vorzugsweise werden als Füllstoffe Calciumhydrogenphosphat-dihydrat, Calciumsulfat-dihydrat oder Milchzucker verwendet.

Die Quell- und Sprengmittel dienen zur Steuerung des Zerfalls der fertigen Präparate. Beispiele für geeignete Quell- und Sprengmittel sind:

Diverse Stärkearten (Reis-, Mais-, Kartoffelstärke etc.), Natriumamylopektin glycolat (Ultraamylopektin), Methylcellulosen, Isopropylmethylcellulosen, Methylhydroxyäthylcellulosen, Hydroxypropylcellulosen, Hydroxyäthylcellulosen, Hydroxypropylmethylcellulosen, Carboxymethylcellulosen, deren Salze und Ester, Alginsäuren, deren Salze und Ester, Polyacrylsäuren, deren Salze und Ester, Guar-Gum, Carragen, Carboxymethyldextrane, Natriumcarboxymethylstärke. Vorzugsweise werden als Quell- und Sprengmittel diverse Stärkearten, Natriumamylopektin glycolat (Ultraamylopektin) und Methylhydroxyäthylcellulosen und Natriumcarboxymethylcellulosen mit einer Viskosität von 500 - 1500 cP, Natriumcarboxymethylstärke und quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet.

Die Fließ- und Auflockerungsmittel dienen zur Steuerung der Mischbarkeit der Massen während des Granuliertvorganges und zur Steuerung der Porosität der Granulatkörner. Beispiele für geeignete Fließ- und Auflockerungsmittel sind kolloiddisperse Kieselsäure, z. B. Aerosil 200, kolloiddisperse hydrophobe Kieselsäure, z. B. Aerosil R 972, amorphe Kieselsäuren, z. B. Syloidtypen. Vorzugsweise werden als Fließ- und Auflockerungsmittel kolloiddisperse Kieselsäure oder kolloiddisperse hydrophobe Kieselsäure verwendet.

Formtrenn- und Schmiermittel werden gegebenenfalls bei der Weiterverarbeitung der erhaltenen Granulate evtl. neben Fließ- und Auflockerungsmitteln der bereits genannten Art verwendet. Geeignete Formtrenn- und Schmiermittel sind z. B. Magnesiumstearat, Calciumstearat, Zinkstearat, Aluminiumstearate, Calciumbehenat, Talkum, Silikonöl. Vorzugsweise wird als Formtrenn- und Schmiermittel Magnesiumstearat verwendet.

Der Wirkstoff Carbocromen-Hydrochlorid kann auch mit anderen pharmazeutisch wirksamen Substanzen, z. B. mit Digoxin, α -Methyldigoxin, Cymarin, Nifenalol, Hydroxyzin, Nicotinsäure, deren Salze und Ester, Clofibrinsäure, deren Salze und Ester, Xanthine und Xanthinderivate, Pyridin-3 carbinol, Dihydroergotamintartrat, Kaliumchlorid, Rauwolfiaalkaloide, Thiabutazid, Clofenamid, Hydralazin-theophyllinat, Phenobarbital, Prenylamin, Dipyridamol, Nitroglycerin, Pentaerythroltetranitrat, Chlordiazepoxid-Hydrochlorid kombiniert werden.

Als Hilfsstoffe, nämlich als Füllstoffe, Quell- und Sprengmittel, Fließ- und Auflockerungsmittel, Schmelzhilfsmittel, Formtrenn- und Schmiermittel werden von den Gesundheitsbehörden zugelassene Stoffe verwendet.

Im allgemeinen wird nicht nur ein einziges Schmelzhilfsmittel, sondern ein Gemisch von zwei oder mehr Schmelzhilfsmitteln verwendet. Auch bei den anderen Gruppen der Hilfstoffe können Gemische, also z. B. ein Gemisch verschiedener Quell- und Sprengmittel oder ein Gemisch verschiedener Fließ- und Auflockerungsmittel verwendet werden.

Die angegebenen Prozente beziehen sich auf das jeweils vorliegende Gesamtgemisch.

Durch eine geeignete qualitative und quantitative Auswahl in der hydrophilen-lipophilen Zusammensetzung der Schmelzhilfsmittel, zusammen mit einer geeigneten qualitativen und quantitativen Auswahl der Füll-, Quell- und Spreng-, Fließ- und Auflockerungs-, Formtrenn- und Schmiermittel kann die Verfügbarkeit des Wirkstoffes im Magen-Darmkanal in einer für die Therapie optimalen Weise gesteuert werden. Wird z. B. ein Schmelzhilfsmittel oder ein Gemisch von Schmelzhilfsmitteln mit überwiegend lipophilen Eigenschaften verwendet, dann wird die Freisetzung des Wirkstoffes verzögert, während bei Verwendung eines Schmelzhilfsmittels oder Gemisches von Schmelzhilfsmitteln mit überwiegend hydrophilen Eigenschaften die Freigabe des Wirkstoffes rascher erfolgt.

Durch eine geeignete qualitative und quantitative Auswahl der Auflockerungsmittel kann die Porosität der entstehenden Granulatkörner gesteuert und das Eindringen von Flüssigkeit beschleunigt oder verzögert werden.

Durch eine geeignete qualitative und quantitative Auswahl der Quell- und Sprengmittel, die in den sauren Bereichen des Magen-Darmkanals langsamer quellen und sprengen als in Bereichen mit höheren pH-Werten, kann die Wirkstofffreigabe in den sauren Bereichen verzögert werden.

Durch eine geeignete qualitative und quantitative Auswahl der Füllstoffe können die Ionisationsverhältnisse im Magen-Darmkanal beeinflusst werden.

Bei einer geeigneten Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens, insbesondere durch eine geeignete Auswahl der Hilfsstoffe läßt sich die Verfügbarkeit des Wirkstoffs Carbocromen-Hydrochlorid im Vergleich zu der bisherigen Handelsform Weichgelatine kapsel sowohl beschleunigen als auch verzögern.

Darreichungsformen mit beschleunigter Abgabe des Wirkstoffes können erhalten werden, wenn Schmelzhilfsmittel mit überwiegend hydrophilen Eigenschaften, z. B. Polyäthylenglykole,

und/oder als Fließ- und Auflockerungsmittel kolloiddisperse Kieselsäure oder amorphe Kieselsäure und/oder als Quell- und Sprengmittel Stärke (Reis-, Mais-, Kartoffelstärke etc.), Natriumamylopektinglycolat, Natriumcarboxymethylstärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet werden.

Darreichungsformen mit verzögerter Abgabe des Wirkstoffs können erhalten werden, wenn Schmelzhilfsmittel mit überwiegend lipophilen Eigenschaften, z. B. Montanwachssäuren, Montanwachssäureester, Carnaubawachs, Glycerinmonoditristearatpalmitat, und/oder als Fließ- und Auflockerungsmittel kolloiddisperse hydrophobe Kieselsäure und/oder als Quell- und Sprengmittel eine Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose verwendet werden.

Durch die aufgezeigten Möglichkeiten kann die Resorption des Wirkstoffes in den verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes gesteuert werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten und zusammengesetzten Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Granulate, Mischungen derselben und die daraus hergestellten Darreichungsformen haben gegenüber den nach den bisherigen Verfahren gefertigten Produkten den Vorteil, daß die unangenehmen, bei Einwirkung von Carbocromen-Hydrochlorid von außen auftretenden Eigen-

schaften soweit verschwunden sind, daß eine Verarbeitung ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen möglich wird.

Eine Staubentwicklung läßt sich im Gegensatz zu den üblichen Herstellungsweisen der Trockengranulierung und Feuchtgranulierung mit anschließender Trocknung weitgehend vermeiden, zumal, wenn die Granulate gegebenenfalls im noch plastisch verformbaren Zustand zerteilt bzw. klassifiziert werden.

Überraschenderweise ist auch in den erfindungsgemäß hergestellten Präparaten der Wirkstoff Carbocromen-Hydrochlorid gegen eine durch Feuchtigkeit und Wärme hervorgerufene hydrolytische Zersetzung geschützt, so daß Präparate für die Tropen in normalen Tropenpackungen verpackt werden können.

Beispiel 1

Carbocromen-Hydrochlorid	1,500 kg
Polyäthylenglycol 6000	0,332 kg
HOECHST Wachs E	0,168 kg
Calciumhydrogenphosphat	0,140 kg
Aerosil 200	0,066 kg
Methylhydroxyäthylcellulose 1000 cP	0,066 kg

wurden in einem schnellaufenden, geschlossenen Mischer (HENSCHKE-FLUID-Mischer FM 10 L mit einstöckigem Variantwerkzeug) durch Mischen bei 3600 Umdrehungen/Minute infolge der dabei entstehenden Reibung erwärmt, bis sich bei ca. + 70°C ein Granulat von ca. 0,5-2 mm Korngröße bildete. Das sich abkühlende Granulat wurde während der noch plastisch verformbaren Phase auf einer Vibrationssiebmaschine zerteilt.

509822/0941

Dem abgekühlten Granulat wurden

Natriumamylopektglycolat	0,082 kg
Aerosil 200	0,008 kg
Magnesiumstearat	0,038 kg

zugemischt. Diese Mischung wurde in Hartgelatinekapseln gefüllt oder zu Tabletten oder Kernen für Filmtabletten oder Dragees verpreßt.

Die in vitro-Auflösecharakteristik (Lösemodell SARTORIUS) für 1 Hartgelatinekapsel á 150 mg Carbocromen-Hydrochlorid und 1 Dragee á 150 mg Carbocromen-Hydrochlorid sind in Tabelle 1 im Vergleich zu den bisher üblichen Weichgelatine-kapseln dargestellt.

Die Stabilität bei Tropenbelastung ist im Vergleich zu den bisher üblichen Darreichungsformen in Tabelle 1 angegeben.

Beispiel 2

Carbocromen-Hydrochlorid	450 g
HOECHST Wachs F	150 g
Calciumhydrogenphosphat	130 g
Hydriertes Ricinusöl	50 g
Aerosil 200	5 g
Methylhydroxyäthylcellulose 1000 cP	5 g

wurden in einem langsamlaufenden Zwangsmischer mit Mantelheizung (LÖDIGE-Mischer MG 5 / Manteltemperatur ca. + 90°C) so lange gemischt, bis sich ein Granulat von 0,5 - 2 mm Korngröße bildete.

Das sich abkühlende Granulat wurde auf einem oscillierenden Sieb zerteilt. Es wurden

Magnesiumstearat

10 g

zugemischt und Oblong-Tabletten von 800 mg Gewicht gepresst, die mit einem schnelllöslichen, aromatisierten Filmlack überzogen wurden.

Die in vitro-Auflösecharakteristik (Lösemodell SARTORIUS) für 1 Filmtablette à 450 mg Carbocromen-Hydrochlorid ist in Tabelle 2 im Vergleich zu den bisher üblichen Weichgelatine kapseln dargestellt.

Die Stabilität bei Tropenbelastung ist im Vergleich zu den bisher üblichen Darreichungsformen in Tabelle 1 angegeben.

Beispiel 3

Carbocromen-Hydrochlorid	9,000 kg
Hoechst Wachs E	3,667 kg
Calciumhydrogenphosphat	2,500 kg
Polyäthylenglycol 6000	0,333 kg
Aerosil 200	0,100 kg

Natriumcarboxymethylcellulose 1000 cP 0,100 kg

wurden in einem schnellaufenden, geschlossenen Mischer (HENSCHel-FLUID-Mischer FM 75 L mit zweistöckigem Variantwerkzeug) durch Mischen infolge der dabei entstehenden Reibung erwärmt, bis bei ca. + 70°C sich ein Granulat von ca. 0,5-2 mm Korngrösse bildete. Das sich abkühlende Granulat wurde auf einem Rüttelsieb zerteilt.

Dem abgekühlten Granulat wurden

Aerosil 200 0,100 kg

Magnesiumstearat 0,200 kg

zugemischt und Oblong-Tabletten von 800 mg Gewicht gepresst, die mit einem schnelllöslichen, aromatisierten Lackfilm überzogen wurden.

Die in vitro-Auflösecharakteristik (Lösemodell SARTORIUS) für 1 Filmtablette à 450 mg Carbocromen-Hydrochlorid ist in Tabelle 2 dargestellt.

Beispiel 4

Carbocromen-Hydrochlorid 750,0 g

Nifenalol HCl 500,0 g

Hydroxycin 2 HCl 50,0 g

Polyäthylenglycol 6000 250,0 g

HOECHST Wachs E	125,0 g
Calciumhydrogenphosphat	75,0 g
Aerosil 200	50,0 g
Methylhydroxyäthylcellulose 1000 cP	50,0 g

wurden in einem langsamlaufenden, geschlossenen Planetenmischer mit Abstreifern und Mantelheizung (MULTIHOMO MH 10 C / Manteltemperatur ca. + 90°C) gemischt, bis sich bei ca. 70°C des Füllgutes ein Granulat von ca. 0,5-2 mm Korngröße bildete.

Das sich abkühlende Granulat wurde auf einem Rüttelsieb zerteilt. Es wurden

Maisstärke	54,0 g
Aerosil 200	25,0 g
Natriumamylopektin glycolat	8,5 g
Magnesiumstearat	62,5 g

zugemischt und zu Drageekernen verpresst.

Beispiel 5

Die homogene Mischung der Verreibung von

Digoxin	0,050 kg mit
Calciumhydrogenphosphat	0,950 kg

wurde mit

- 17 -

Ref. 2983

Polyäthylenglycol 6000	6,640 kg
HOECHST Wachs E	3,360 kg
Calciumhydrogenphosphat	1,800 kg
Aerosil 200	1,320 kg
Natriumcarboxymethylcellulose 1000 cP	1,320 kg

wurde mit

Carbocromen-Hydrochlorid	30,000 kg
--------------------------	-----------

in einem langsamlaufenden, verschlossenen Mischer mit Abstreifern und Mantelheizung (DRAIS Planetenrührwerk FH 165/Manteltemperatur ca. + 90°C) so lange gemischt, bis sich ein Granulat von 0,5-2 mm Korngrösse bildete.

Das sich abkühlende Granulat wurde auf einem Rüttelsieb zerteilt. Es wurden

Natriumcarboxymethylstärke	1,640 kg
Aerosil 200	0,160 kg
Magnesiumstearat	0,760 kg

zugemischt und zu Drageekernen verpresst.

Beispiel 6

Zusammensetzung und Arbeitsweisen entsprechen Beispiel 5, wobei jedoch an Stelle von HOECHST Wachs E gleiche Mengen von Carnaubawachs oder hydriertes Ricinusöl oder Glycerinmonoditristearatpalmitat verwendet wurden. Das entstandene Granulat mit 0,5-2 mm Korngröße wurde ohne Zerteilung weiterverwendet.

Beispiel 7

Zusammensetzungen und Arbeitsweisen entsprechen den Beispielen 1-6, wobei jedoch an Stelle von Calciumhydrogenphosphat Verreibungen der Wirkstoffe

Digoxin,

α -Methyldigoxin

Dihydroergotamintartrat mit Calciumhydrogenphosphat

verwendet wurden.

Das Lösemodell SARTORIUS ist beschrieben in

Pharm. Ind. 31,794-799 und Pharm. Ind. 33,446-454.

- 19 -

Tabelle 1

Stabilität (6-monatige Lagerung bei Tropenbelastung, 40°C und 90 % relative Feuchtigkeit)

Darreichungsform	Äusseres	% Hydrolyseprodukt (Durch Hydrolyse ent- standene Säure)
Carbocromen-Hydrochlorid Weichgelatinekapselfn	verdorben	5 - 10 %
Carbocromen-Hydrochlorid Dragee/Alkoholgranulat	verdorben	5 - 10 %
Beispiel 1 Dragee	stabil	< 2 %
Beispiel 2 Filmtablette	stabil	< 2 %

509822/0941

- 20 -

Tabelle 2

Wirkstofffreigabe (Lösemodell SARTORIUS)

(in Minuten)

% Wirksubstanz, freigegeben nach:

Darreichungsform	5'	10'	15'	30'	45'	60'	120'	180'	240'	300'	360'
Carbocromen-Hydrochlorid											
Weichgelatine kapseln	4	66	99								
Beispiel 1											
Hartgelatine kapseln	29	95									
Beispiel 1											
Dragee	4	20	44	81	98						
Beispiel 2											
Filmtabletten				21	28	33	52	66	76	87	96
Beispiel 3											
Filmtablette			11	19	26	32	66	87	98		

509822/094

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Verfahren zur Herstellung von festen Carbocromen-Hydrochlorid enthaltenden Präparaten, dadurch gekennzeichnet, daß Carbocromen-Hydrochlorid und
- 1 - 30 Gew. % Füllstoff,
 - 1 - 20 Gew. % Quell- und Sprengmittel,
 - 1 - 10 Gew. % Fließ- und Auflockerungsmittel,
 - 10- 50 Gew. % Schmelzhilfsmittel
- unter Mischen erwärmt werden, bis im Erweichungs- bzw. Schmelzbereich der Schmelzhilfsstoffe die Masse Granulate bildet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 2 - 20 Gew.% Füllstoff verwendet wird.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß 2 - 10 Gew.% Quell- und Sprengmittel verwendet wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß 2 - 8 Gew.% Fließ- und Auflockerungsmittel verwendet wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 15 - 30 Gew.% Schmelzhilfsmittel verwendet wird.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Erwärmung durch Friktionswärme in einem schnellaufenden Mischer erfolgt.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Erwärmung durch eine beheizte Fläche in einem langsamlaufenden Mischer erfolgt.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulate zerteilt werden.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß den Granulaten 1-15 Gew. % Fließ- und Auflockerungsmittel und/oder Formtrenn- und Schmiermittel zugemischt werden.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß den Granulaten 2-10 Gew.% Fließ- und Auflockerungsmittel und/oder Formtrenn- und Schmiermittel zugemischt werden.
11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Schmelzhilfsmittel ein Polyäthylenglycol verwendet wird.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Fließ- und Auflockerungsmittel eine kolloiddisperse oder amorphe Kieselsäure verwendet wird.
13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Quell- und Sprengmittel Stärke, Natriumamylopektin glycolat, Natriumcarboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet wird.
14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Schmelzhilfsmittel ^{eine} Montanwachs-säure, ein Montanwachssäureester, Carnaubawachs, Glycerinmonoditristearatpalmitat verwendet wird.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Fließ- und Auflockerungsmittel kolloiddisperse hydrophobe Kieselsäure verwendet wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Quell- und Sprengmittel eine Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird.